Aus der Dermatologischen Universitätsklinik und
Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. Röckl

LOKALANÄSTHETICA-ALLERGIE.

AUSWERTUNG DER STANDARD- UND LOKALANÄSTHETICA BLOCKTESTUNG DER UNIVERSITÄTS HAUTKLINIK WÜRZBURG

1972 - 1977

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Thomas von Hayn

aus Butzbach

Würzburg, den 18.7.1980

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik und
Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. Röckl

LOKALANÄSTHETICA-ALLERGIE.

AUSWERTUNG DER STANDARD- UND LOKALANÄSTHETICA
BLOCKTESTUNG DER UNIVERSITÄTS HAUTKLINIK WÜRZBURG

1972 - 1977

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Thomas von Hayn

aus Butzbach

Würzburg, den 18.7.1980

Referent:	Prof. Dr. med. H. Röckl
Korreferent:	Prof. Dr. med. E. Müller
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 5.11.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 1

Epicutantests auf Benzocain-Procain-Allergien. Untersuchungen am eigenen Krankengut, Standardtestreihe 3

Häufigkeit der Gruppen- bzw. Kreuzreaktionen zwischen Benzocain und Procain 8

Ergebnisse der Selektiven Stufentestung mit 15 Lokalanaesthetika aus der Lokalanaesthetikatestreihe 12

Untersuchungen zur Gruppenallergievergleichstestung mit 15 Lokalanaesthetika aus der Lokalanaesthetikatestreihe 18

Paragruppensubstanzen 21

Gruppenreaktionen von Lokalanaesthetika aus der Standard- sowie Lokalanaesthetikatestreihe mit Paragruppensubstanzen aus dem Standardblock 25

Struktur der Lokalanaesthetika 32

Zusammenfassung 34

Literaturverzeichnis 36

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0097

Einleitung

Lokalanaesthetika sind Stoffe, die zu einer reversiblen Ausschaltung der Schmerzempfindung durch lokale Unterbrechung des afferenten Impulszustromes führen.
Ihre ständig wachsende Anwendung in der Medizin z. B. in der "kleinen Chirurgie", hier vorwiegend als Infiltrationsanaesthesie z. B. für Wundversorgungen, in der großen Chirurgie - meist in Form der Leitungsanaesthesie, wie Lumbal- und Periduralanaesthesie - sowie in der Zahnheilkunde, lassen die Bedeutung der immer häufiger werdenden Lokalanaesthetikallergien erkennen.

Eine relativ häufige, wenn auch vergleichsweise recht "harmlose" Manifestation der LA-Allergien sind die Kontaktdermatitiden, die bei entsprechender Prädisposition von z. B. procainhaltigen Lösungen zuerst bei Ärzten beobachtet wurden. Das gleiche kann bei Anwendung von lokalanaesthetikahaltigen Salben und Supp. z. B. zur Behandlung eines analen Pruritus passieren.

Allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen manifestieren sich in Form von Urticaria, angioneurotischem Ödem, Asthma bronchiale und anaphylaktischem Schock, der die klinische Maximalvariante mit vereinzeltem tödlichem Ausgang darstellt.

Die Fähigkeit der LA sowohl untereinander als auch mit parasubstituierten aromatischen Verbindungen Kreuzreaktionen einzugehen, läßt die vielfältigen Sensibilisierungsmöglichkeiten gegen diese Pharmagruppe erkennen.

Derartige Gruppenallergien zwischen verschiedensten Vertretern der amino- und nitrosubstituierten aromatischen Verbindungen wurden im Laufe der letzten Jahrzehnte Schritt für Schritt aufgedeckt, von vielen Autoren untersucht und mehrfach bestätigt.

Die erste Beobachtung machte R.C. Mayer 1928 bei Arbeiterinnen, die in einer Pelzfärberei vornehmlich Kontakt mit p- Phenyldiamin hatten und bei denen gleichzeitig eine Überempfindlichkeit gegen andere Parastoffe vorlag.

Gruppensensibilisierungen zwischen p-Aminobenzoesäureestern (wie z.B. Procain, Benzocain, Pantocain) einerseits und p-Phenylendiamin andererseits beschrieben Flandin, Rabeau und Ukrainczyk 1936, Goodman 1934, später auch Franck 1942, Fischer, Pelzig und Kanof 1958.

Dabei waren die Patienten primär entweder durch lokale Anwendung von LA oder durch p-Phenylendiamin bzw. verwandte Paragruppensubstanzen sensibilisiert worden.

Diese eben beschriebenen Erkenntnisse veranlaßten die Pharmakaindustrie dazu, lokalanaesthetisch wirksame Substanzen zu entwickeln, die bei optimaler Wirkung weniger Nebenwirkungen und insbesondere eine geringere allergene Potenz aufweisen.

Gegenstand dieser Arbeit soll es sein, die Häufigkeit des Auftretens von Lokalanaesthetikallergien in Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur über einen größeren Zeitraum aufzuzeigen. Weiterhin soll untersucht werden, in welchem Umfang die "neueren Lokalanaesthetika" wie z. B. das Ultracain allergische Reaktionen verursachen und ob man sie als Ausweichlokalanaesthetika bei vorhandener Überempfindlichkeit auf z. B. Benzocain oder Novocain einsetzen kann.
Desweiteren sollen die Ergebnisse aus der Arbeit von HJ Mai 1974 den hier ermittelten Werten verglichen werden und gewisse Tendenzen in der Häufigkeit des Auftretens von Lokalanaesthetikaallergien in dem Zeitraum von 1967 - 1977 dargestellt werden.

Epicutantests auf Benzocain-Procain-Allergien

In Tabelle 1a sind die Ergebnisse der positiven Standardtests von 1972 - 1977 aufgeführt. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 2468 Standardtestungen durchgeführt. Dabei ließ sich in 266 Fällen (9,91 %) eine Benzocainallergie und in 146 Fällen (5,43 %) eine Procainallergie feststellen d.h. es ließen sich 412 Benzocain bzw. Procainsensibilisierungen nachweisen. Vergleicht man die prozentuale Häufigkeit positiver Reaktionen (Sensitivitätsindex nach Sulzberger)* für Benzocain und Procain der beiden Kollektive 1967 - 1971 und 1972 - 1977 läßt sich sowohl im einzelnen (Tab 1b) wie im Mittelwert (Tab 1c) eine deutliche Zunahme der Benzocainallergien bei leichtem Anstieg der Procainallergien feststellen. Die Durchschnittswerte für die gesamten 10 Jahre liegen für Benzocain bei 8,43 %, für Procain bei 4,9 %. Setzt man diese Ergebnisse in Beziehung zu den Lit.-angaben für Benzocain mit 7 % (Klaschka 1964) und 3,7 % (Schnyder 1957, Spier) ist eine leichte Zunahme der Benzocain/Procainallergien in unserem Krankengut erkennbar. Allerdings liegen zwischen den Ergebnissen aus der Lit.und unseren Befunden durchschnittlich 15 Jahre, sodaß der Vergleich nicht ganz zutreffend ist.

In Fig 1 in der die einzelnen Untersuchungsergebnisse der Standardtestung der Jahre 1967 - 1977 graphisch dargestellt sind, ist der relativ geringgradige Anstieg der Procainallergie mit einem im ganzen nahezu gleichbleibendem Kurvenverlauf und der steile Anstieg der Benzocainallergien 1973 mit dem stufenweisen Abfall 1974 und 1975 und dem Rückgang auf den Ausgangswert 1976 und 1977 zu erkennen.

* bezieht sich auf die Anzahl der positiven Standardtests

Tabelle 1a

Jahr	Zahl der Standard-tests	Benzocain 2% in Vaseline		Procain 2% in Vaseline	
		pos. Reak-tionen	Sensitivitä. index	pos. Reak-tionen	Sensitivitä. index
1972	760	71	9,23%	43	5,67%
1973	415	60	14,40 %	18	4,33 %
1974	371	43	11,59 %	27	7,29 %
1975	420	50	11,90 %	26	6,18 %
1976	316	22	6,90 %	10	3,16 %
1977	366	20	5,46 %	22	6,00 %
	2648	266	9,91 %	146	5,43 %

Positive Epicutantests auf Benzocain-Procain-Allergien bei 335 Patienten

Standardtestergebnisse 1972 - 1977

Univ. Hautklinik Würzburg

Tabelle 1b

Jahr	Anzahl der Standard-tests	Benzocain		Procain	
		pos. Reak.	Sensitivitä. index	pos. Reak.	Sensitivitä. index
1967	1014	71	7,00 %	39	3,84 %
1968	1056	76	7,19 %	50	4,73 %
1969	1036	61	5,88 %	28	2,70 %
1970	963	65	8,82 %	47	5,04 %
1971	884	39	4,41 %	47	5,31 %
1972	760	71	9,23 %	43	5,67 %
1973	415	60	14,40 %	18	4,33 %
1974	371	43	11,59 %	27	7,29 %
1975	420	50	11,90 %	26	6,18 %
1976	316	22	6,90 %	10	3,16 %
1977	366	20	5,46 %	22	6,00 %
1967 – 1977	7601	598	8,43 %	357	4,93 %

Epicutan nachgewiesene Benzocain-Procain-Allergien bei 737 Patienten

Standardergebnisse 1967 - 1971 Dissertation Mai
1972 - 1977 eigene Ergebnisse
Univ. Hautklinik Würzburg

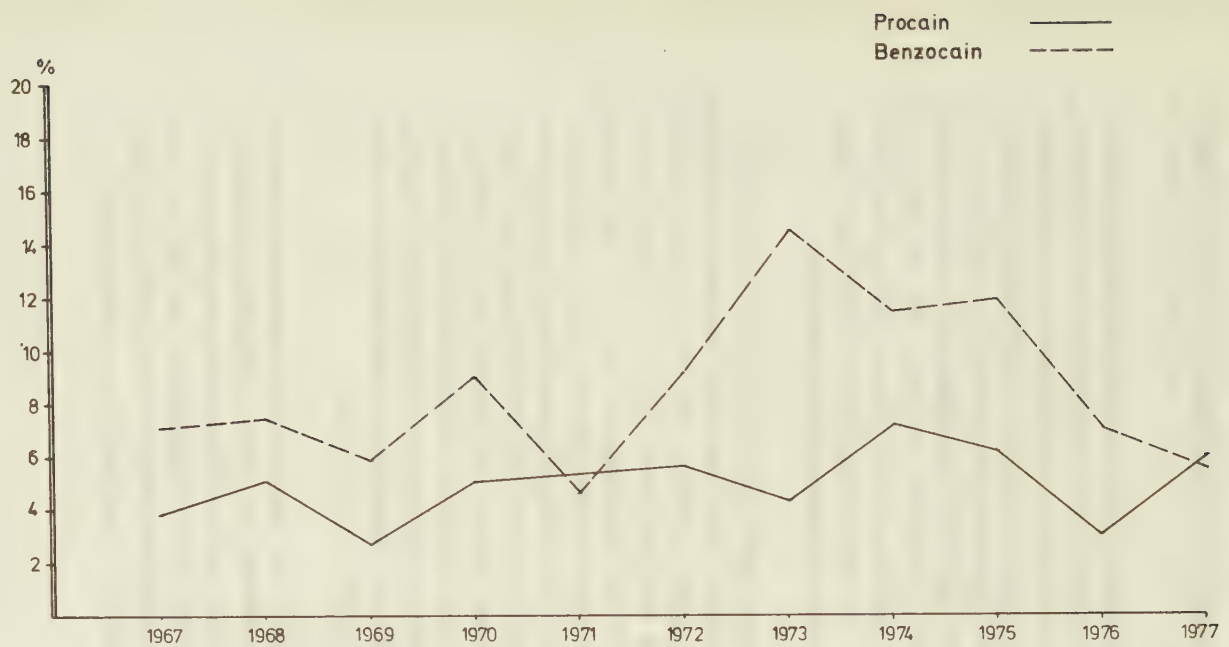
Tabelle 1c

	SENSITIVITÄTS INDICES	
Standard - testerg	BENZOCAIN	PROCAIN
1967 - 1972	6,70 % (332 / 4953)	4,26 % (211 / 4953)
1972 - 1977	9,91 % (266 / 2648)	5,43 % (146 / 2648)
INSGESAMT 1967 - 1977	8,43 % (598 / 7601)	4,93 % (357 / 7601)

Vergleich der Sensitivitäts Indices für Benzocain-Procain

Standardergebnisse 1967 - 1972 Dissertation Mai
1972 - 1977 Eigene Ergebnisse

Univ. Hautklinik Würzburg



Figur 1

Prozentuale Anzahl nachgewiesener Procain-Benzocain-Allergien

Standardergebnisse 1967 - 1977

Univ. Hautklinik Würzburg

Gruppen- bzw. Kreuzreaktionen zwischen Benzocain und Procain

In Tab 2a und 2b wurden die aus den Standardtestungen ermittelten Benzocain-Procain-Allergien unter dem Gesichtspunkt isolierter und kombinierter Allergien zusammengestellt. Die Auswertung von 2648 Standardtestungen ergab 207 isolierte Benzocain, 51 isolierte Procainallergien und 77 Fälle kombinierter Benzocain-Procainallergien. Insgesamt lag somit bei 335 Pat. eine Allergie gegen Benzocain oder Procain oder gegen beide Substanzen vor, in 335 Fällen bestand eine Lokalanästhetica-Allergie gegen p-Aminobenzoes.-Derivate.

Benzocainallergien waren ungefähr 4 mal so häufig wie die Procainallergien. Die isolierten Benzocainallergien zeigten einen steilen Anstieg 1973 von 5,7 auf 12,24 %, eine beginnende Rückläufigkeit 1974 - 75 und einen Abfall knapp unter den Ausgangswert bis 1977. Die Häufigkeit der isolierten Procainallergien war im Zeitraum von 1972 bis 1977 in etwa gleichbleibend. Im Gegensatz dazu war im Abschnitt 1967 bis 1972 (Dissertation Mai) für die isolierten Benzocainallergien eine fallende, für die isolierten Procainallergien eine von 0,59 auf 3,7 % stark ansteigende Tendenz zu beobachten. Die Anzahl der kombinierten Benzocain/Procainallergien nahm in beiden Kollektiven deutlich ab.

Setzt man die Zahl der kombinierten Benzocain-Procain-Allergien in Beziehung zur Anzahl insgesamt erfasster Benzocainallergien, so ergibt sich aus der Relation von 77/284 eine "relative Häufigkeit" von 27,1 %, d.h. in 27,1 % der Benzocainallergien fand sich eine Kreuzallergie auf Procain. Nach Mai in 42 % der Fälle.

Betrachtet man die "absolute Koinzidenz" von Procain und Benzocainreaktionen, ergibt sich folgendes:

335 Patienten reagierten entweder auf Benzocain, Procain oder auf beides gleichzeitig. 77 Personen zeigten auf Benzocain und Procain positive Reaktionen, d.h. in 77/335 = 23 % der Fälle lag eine Gruppenallergie vor. Weisenberg gab eine Koinzidenz von 33,3 % an, was deutlich über dem hier gefundenen Wert lag.

Tabelle 2a

Jahr	Zahl der Standard-tests	ISOLIERT				KOMBINIER		INSGESAMT	
		Procain	%	Benzo-cain	%	Procain + Benzo-cain	%	Procain-Benzo-cain Allerg.	%
1972	760	13	1,69	44	5,72	32	4,21	89	11,71
1973	415	6	1,44	51	12,24	13	3,13	70	16,87
1974	371	7	1,89	34	8,84	9	2,43	50	13,48
1975	420	12	2,88	41	9,76	11	2,62	64	15,24
1976	316	6	1,89	18	5,68	6	1,9	30	9,49
1977	366	7	1,91	19	5,13	6	1,64	32	8,74
1972 1977	2648	51	1,95	207	7,90	77	2,91	335	12,65

Nachgewiesene Procain-Benzocain-Allergien aufgeschlüsselt nach isolierten u. kombinierten Reaktionen in 335 Fällen.

Standardergebnisse 1972 - 1977
Univ. Hautklinik Würzburg

Tabelle 2b

Jahr	Zahl der Standard-tests	Procain pos. Reakt.	%	Benzo. pos. Reakt.	%	Procain + Benzo. pos. Reakt.	%	Procain + Benzo. Allergi. insg.	%
1967 – 1971	4953	70	1,41	190	3,83	142	2,86	402	8,11
1972 – 1977	2648	51	1,95	207	7,90	77	2,91	335	12,65
1967 – 1977	7601	121	1,68	397	5,87	219	2,88	737	10,38

Zusammenfassung der nachgewiesenen Procain-Benzocain-Allergien

Standardergebnisse 1967 - 1971 Dissertation Mai (402 Pat.)
1972 - 1977 eigene Ergebnisse (335 Pat.)

Univ. Hautklinik Würzburg

Ergebnisse der selektiven Stufentestung mit 15 Lokalanaesthetika

In Tabelle 3a und 3b sind Ergebnisse der selektiven Stufentestung mit 15 Lokalanaesthetika aus der Lokalanaesthetikareihe zusammengefaßt. Insgesamt wurden im Zeitraum von 1972 bis 1977 198 Lokalanaesthetikaallergiker ermittelt, bei denen 683 positive Testreaktionen (Epicut, Scratch, Intracut) feststellbar waren. Vergleicht man die aus Tabelle 3a ersichtliche prozentuale Verteilung der Einzeltests, so ergibt sich für Pantocain mit 17,37 % und für Panthesin mit 15,76 % bei weitem die größte Häufigkeit; der mit Abstand geringste Wert ließ sich für Ultracain mit 1,46 % ermitteln, insgesamt zeigte sich jedoch eine deutlich ansteigende Tendenz der Reaktionshäufigkeit für alle getesteten Lokalanaesthetika.

Betrachtet man das Ergebnis unter dem Gesichtspunkt der erfaßten Allergiker, ergibt sich folgendes Bild: (3b) Von 198 Lokalanaesthetika-Allergikern reagierten auf: Pantocain 61,64 %, auf Panthesin 55,9 %, auf Procain 31 %. Hier zeigt sich, daß Ultracain, welches das neueste von den hier untersuchten Substanzen darstellt und als Thiazolderivat strukturmäßig verschieden von den hier aufgeführten Lokalanaesthetika ist, nur bei ca. 5 % des getesteten Patientenguts positive Reaktionen hervorrief.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Substanzen, die Derivate der p-Aminobenzosäure sind, wie z. B. Procain, Hydroxyprocain, Panthesin und Pantocain, die stärkste Reaktionsquote der hier getesteten Lokalanaesthetika aufwiesen.

Tabelle 3a

Lokalanaes - thetica	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1972 - 1977 Zahl	%
Baycain	8	4	6	2	4	10	34	4,96
Hostacain	7	5	3	2	5	16	38	5,54
Pantocain	31	22	15	7	17	27	119	17,37
Scandicain	9	2	2	2	6	14	35	5,11
Xylocain	7	4	3	2	2	10	28	4,08
Xylonest	9	4	3	3	3	7	29	4,23
Oxyprocain	-	12	6	10	6	7	41	6,13
Nupercain	10	14	5	2	5	5	41	5,98
Ultracain	–	–	–	–	1	9	10	1,46
Carbostesin	7	4	5	5	5	11	37	5,40
Procain	8	13	9	8	10	12	60	8,76
Stadacain	8	10	5	3	8	14	48	7,08
Panthesin	24	19	16	15	14	20	108	15,75
Gingicain	24	7	1	2	–	1	35	5,11
Cornecain	15	1	1	3	–	–	20	2,77
Summe	1972 - 1977						683	

Verteilung der 683 positiven Tests (Spät- und Frühreaktion) bei 198 Patienten mit Lokalanaesthetica allergie.
Ergebnis der "Selektiven Stufentestung" mit 15 Lokalanaesthetika.

Univ. Hautklinik Würzburg 1972 - 1977

Tabelle 3b

Lokalanaesthetica	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1972 – 1977 Zahl	1972 – 1977 %
Baycain	8	4	6	2	4	10	34	17,6
Hostacain	7	5	3	2	5	16	38	19,6
Pantocain	31	22	15	7	17	27	119	61,4
Scandicain	9	2	2	2	6	14	35	18,13
Xylocain	7	4	3	2	2	10	28	14,5
Xylonest	9	4	3	3	3	7	29	15,02
Oxyprocain	—	12	6	10	6	7	41	21,22
Nupercain	10	14	5	2	5	5	41	21,2
Ultracain	—	—	—	—	1	9	10	5,18
Carbostesin	7	4	5	5	5	11	37	19,16
Procain	8	13	9	8	10	12	60	31,08
Stadacain	8	10	5	3	8	14	48	24,8
Panthesin	24	19	16	15	14	20	108	55,9
Gingicain	24	7	1	2	—	1	35	18,13
Cornecain	15	1	1	3	—	—	20	9,84
Summe	167	121	80	66	86	163	683	

Verteilung der positiven Spät- bzw. Frühreaktionen bei 198 Patienten mit Lokalanaesthetika allergie.
Selektive Stufentestung mit 15 Substanzen der Lokalanaesthetika Reihe.

Univ. Hautklinik Würzburg 1972 - 1977

Beim Vergleich der eigenen Erg. mit den 1967 - 1971 (Diss.Mai) ermittelten Werten fällt in unserem Krankengut ein erheblicher Anstieg der Pantocain und Panthesin-allergien sowie der Xylonestallergien auf, während für Xylocain ein Rückgang um die Hälfte und eine leichte Abnahme für Hostacain und Scandicain zu vermerken ist

Auffällig ist die Zunahme der Nupercainallergien, das als Oberflächenanästhetikum gelegentlich in Salbenform verwendet wird und kein Benzol, sondern ein Chinolinderivat ist.

	Eigene Untersuchung 1972 - 1977	Diss.Mai 1967 - 1971	
Pantocain	61	42	ZUNAHME
Panthesin	55,9 %	12,5 %	
Xylonest	15,02 %	5,4 %	
Nupercain	21 %	8,9 %	
Scandicain	18 %	19 %	ABNAHME
Xylocain	14,5 %	28 %	
Hostacain	19,6 %	21,4 %	

Tabelle 3c

Vergleich der bei der Blocktestung mit Lokalanasthetica nachgewiesenen Sensibilisierungen.

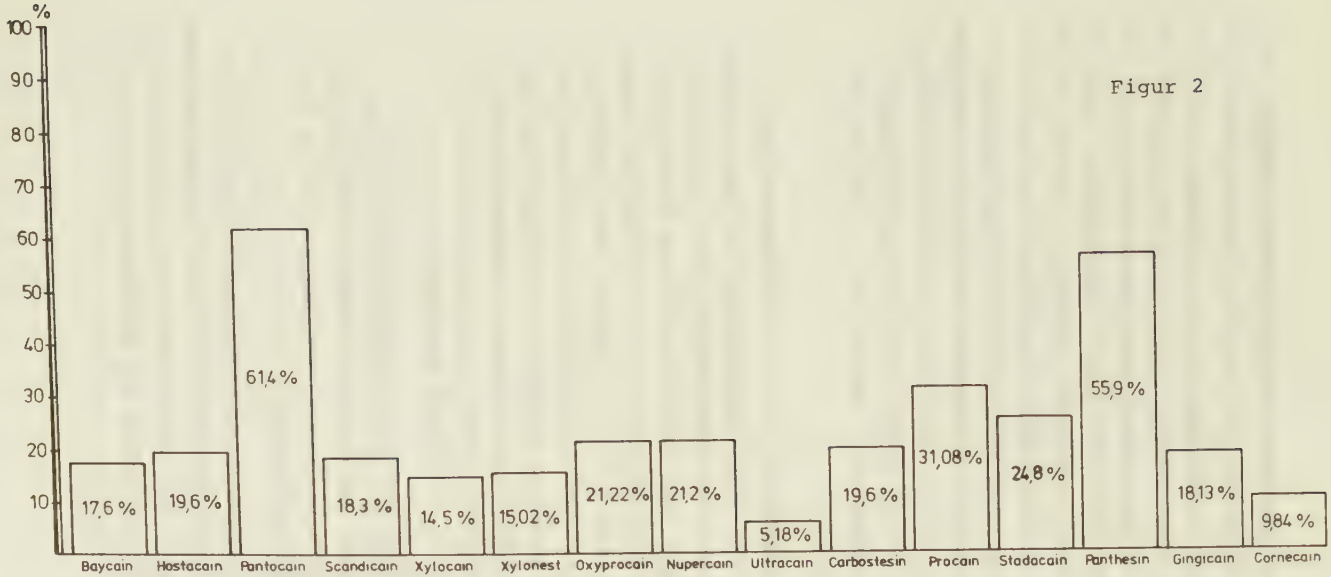
Univ. Hautklinik Würzburg 1967 - 1977

Figur 2 veranschaulicht in graphischer Weise die Häufigkeit der Sensibilisierungen gegen die einzelnen Lokalanaesthetika aus dem 15 Substanzen umfassenden Lokalanaesthetikablock bei 198 Patienten mit Lokalanaesthetikaallergie (1972 - 1977), die durch "selektive Stufentestung" ermittelt wurde.

Es zeigt sich, daß Pantocain (61 %) und Panthesin (55,9 %) mit deutlichem Abstand vor Procain (31,08 %) bei weitem die höchsten Sensibilisierungsraten aufweisen. Der mit Abstand geringste Wert könnte für Ultracain (5,18 %) ermittelt werden.

Substanzen, die Derivate der p-Aminobenzosäure sind, verursachten also am häufigsten allergische Reaktionen.

Figur 2



Graphische Darstellung der positiven Spät- bzw. Frühreaktionen von 198 Pat. mit Lokalanaesthetika-Allergie, die durch selektive Stufentestung mit 15 Substanzen der Lokalanaesthetikareihe ermittelt wurden.
Testergebnisse 1972 - 1977
Univ. Hautklinik Würzburg

Untersuchungen zur Gruppenallergievergleichstestung

Aus Tabelle 4 ist auf die Häufigkeit gruppenallergischer Reaktionen bei 198 Lokalanaesthetika-Allergikern der 15 Substanzen umfassenden Lokalanaesthetikareihe zu schließen. Ca. 2/3, genau 134 Patienten, reagierten auf mehrere Substanzen gleichzeitig. Dabei fällt auf, daß die Substanzen, die Derivate der p-Aminobenzosäure sind, die häufigsten Mitreaktionen zeigten. Die Kombination Pantocain-Panthesin wurde bei 40 Patienten, das heißt, in 20,2 % der Fälle bei weitem am häufigsten beobachtet. Danach zeigen auch Pantocain-Procain und Pantocain-Stadacain mit jeweils 12,12 % (24 Fälle) gemeinsame Reaktionen.

Vergleicht man Substanzen, die der p-Aminobenzosäure-Reihe angehören, mit Lokalanaesthetika, die den Aniliden und verwandten Substanzen zuzurechnen sind, so lassen sich bemerkenswerte Kombinationsreaktionen zwischen diesen beiden Substanzen feststellen. Am häufigsten reagierten Baycain-Pantocain 9,59 % (19 Fälle) sowie Hostacain-Pantocain 8,58 % (17 Fälle). Es könnte sich hierbei um Gruppenallergien handeln. Innerhalb der Gruppe der Anilide wurden die Kombinationen Baycain-Hostacain 6,06 % (12 Fälle) und Scandicain-Hostacain sowie Scandicain-Baycain in je 5,55 % (11 Fälle) beobachtet.

Interessant war auch das rel. häufige Zusammentreffen einer Allergie gegen das p-Aminobenzosäure-Derivat Pantocain mit Nupercain in 10,6 %, bei dem es sich um ein Cinchocainsäurederivat handelt.

Eine isolierte Reaktion auf ein einziges LA trat nur bei ca. 1/3 des Patientengutes auf. Auch hier standen die Reaktionen auf Panthesin mit 13,63 % deutlich an der Spitze gefolgt von Pantocain, jedoch mit deutlichem Abstand 4,5 %.

Diese Zusammenstellung von Lokalanästhetika verschiedener Strukturzugehörigkeit zeigt deutlich, daß keinesfalls bedenkenlos auf ein "Ausweichlokalanästhetikum" bei bekannter Allergie auf ein p-Aminobenzoesäure-derivat, welches strukturmäßig den nicht verwandten Aniliden zugehörig ist, zurückgegriffen werden kann. Bestätigt wird dieses hier gefundene Ergebnis in der Literatur von R. Hoigne 1973 (Dübi). Als einziges wirkliches "Ausweichlokalanästhetikum" für alle hier getesteten Substanzen hat sich bis jetzt - mit aller Vorsicht - Ultracain erwiesen.

Tabelle 4

	Bay-cain	Hosta cain	Panto cain	Scandi cain	Xylo-cain	Xylo-nest	Oxypro cain	Nuper cain	Ultra-cain	Carbos tesin	Pro-cain	Stada cain	Pan-thesin	Gingi-cain	Corne-cain
Bay-cain	4	12	19	11	8	4	8	6	2	11	7	7	14	3	6
Hosta cain		2	17	11	2	5	4	4	4	5	6	4	6	3	4
Panto cain			9	5	12	14	13	21	1	14	24	24	40	17	14
Scandi cain				3	1	1	1	-	-	-	-	2	2	-	-
Xylo-cain					1	-	1	-	-	-	1	1	2	1	-
Xylo-nest						1	1	-	-	-	1	1	3	-	-
Oxypro cain							1	2	1	2	6	5	7	-	-
Nuper cain								-	1	1	2	1	6	-	-
Ultra-cain									3	-	-	-	-	-	-
Carbos tesin										2	1	1	-	1	-
Pro-cain											7	1	7	-	-
Stada cain												1	-	-	1
Pan-thesin													27	2	-
Gingi-cain														3	-
Corne-cain															1

Gruppenreaktionen von 15 LA bei 198 Lokalanaesthetika-allergikern

Univ. Hautklinik Würzburg 1972 - 1977

Paragruppensubstanzen

Unter den sog. Parastoffen versteht man eine Gruppe aromatischer Verbindungen, die eine Aminogruppe in Parastellung enthalten. Sie dienen als Ausgangs- und Zwischenprodukt bei der Herstellung von Farbstoffen für Textil- und Lederfarbstoffe. Auch enthalten zahlreiche Arzneimittel wie z.B. Lokalanaesthetika, Sulfonamide, Chloramphenicol und Abkömmlinge des Acetanilids parasubstituierte Aminogruppen.

Die weite Verbreitung bringt es mit sich, daß ein großer Personenkreis täglich mit aminosubstituierten Chemikalien (Farbstoffe, Arzneimittel usw.) in Kontakt kommt.

Aromatische Aminoverbindungen haben auch biologisch eine wesentliche Bedeutung erlangt und zwar besonders in toxikologischer und allergischer Hinsicht.

Einige dieser Verbindungen mit reaktionsfähigen Aminogruppen sind Blutgifte, indem sie Hämoglobin in Methämoglobin verwandeln. Wie die Untersuchungen von Heubner und Meier (1923) sowie Heubner und Rhode (1923) gezeigt haben, erfolgt diese Giftwirkung auf indirektem Weg, und zwar müssen Arylamine erst intermediär in die eigentlich wirksamen Zwischenprodukte umgewandelt werden, wobei die Amine oxydiert werden. Die chemische Natur dieser methämoglobinbildenden Zwischenprodukte ist noch nicht exakt geklärt.

Eine weitere, sehr bedeutsame Wirkungskomponente mehrerer aromatischer Aminoverbindungen besteht in der Auslösung von atypischen epithelialen Proliferationsprozessen. Als typische Beispiele seien der sogenannte "Anilinkrebs" von Chemiearbeitern sowie der durch Buttengelb (= Dimethylaminobenzol) erzeugte Leberkrebs von Ratten genannt. Es

ist sehr interessant, den Beziehungen zwischen allergieerzeugender und cancerogener Wirkung von aromatischen Aminoverbindungen nachzugehen. Für eine Anzahl von solchen Verbindungen fand R.C. Mayer (1958) eine Parallelität dieser beiden Eigenschaften und zwar zeigten p-Phenylendiamin, dessen allergene Potenz auch hier untersucht werden soll, und 2,5-Diaminotoluol, Diacetylaminobenzol sowohl zellproliferative als auch allergieerzeugende Wirkung.

Die dritte, und uns im Rahmen dieses Themas am meisten interessierende Eigenschaft ist die einer Anzahl aromatischer Aminoverbindungen zukommende allergene Wirkung. Je nach Art der Applikation können verschiedenartige allergische Manifestationen ausgelöst werden, deren Symptome sich nicht von den durch andere Allergene hervorgerufenen Reaktionsformen unterscheiden. Es sind Fälle von allergischer Rhinitis, Conjunctivitis, Asthma bronchiale, allergischer Gastroduodenitis bekannt geworden, die durch aromatische Diamine, in erster Linie durch Phenylendiamin ausgelöst waren. Die häufigste Erscheinungsform ist jedoch das durch exogene Berührung hervorgerufene Kontaktekzem.

Zu den Stoffen dieser Klasse gehören auch drei Substanzen aus der Standard-Reihe Univ.-Hautkl. Würzburg.

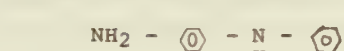
1) Phenylendiamin (PPD)

Testkonz. 2 % in Vaseline

Diese Substanz ist, wie auch hier eindeutig festgestellt werden konnte, ein hochpotentes Allergen. Schon allein

durch Testung, besonders, wenn in über 1%-igen Konzentrationen, kann eine Sensibilisierung eintreten. Diese zeigt sich oft erst als späte Testreaktion 3 - 4 Wochen nach dem Expositionsversuch. p-Phenylendiamin dient als Farbstoff für Schuhe, Textilien, Strümpfe und Kosmetika. Schuhfutter sind häufig mit p-Phenylendiamin präpariert. Die Substanz dient außerdem als Hilfstoff bei der Herstellung von Gummi und als Antioxydans einiger Kunststoffprodukte sowie als Ausgangsprodukt zur Herstellung von zahlreichen Medikamenten. Außerdem wird p-Phenylendiamin als Entwickler in der Photographischen Industrie und für Lichtpausen verwendet.

2) p-Aminodiphenylamin (Diphenylschwarz) (PADP)



Testkonz. 1 % in Vaseline

p-Aminodiphenylamin dient ebenfalls als Farbstoff für Textilien und Pelze. Außerdem ist es Bestandteil von Tönungs- und Farbmitteln für Haare. Es ist daher häufig als Allergen im Friseurhandwerk zu finden.

Reaktionen auf diese Substanz deuten nicht nur auf eine relevante Farbstoffkontaktallergie hin, sie sind auch als Indikatorreaktion gegenüber anderen Para-Stoffen und gegen Azoverbindungen zu werten. Auffallend sind die häufig konkordanten Reaktionen von Benzocain und p-Aminodiphenylamin.

3) Parabene (Ni PA - ESTER)

Testkonz.
15 % in Vaseline

Methyl, Äthyl,
Propyl, Butyl,
Benzyl

Parabene dienen dank Geruchlosigkeit, Geschmacklosigkeit und prakt. Atoxität als fungizide und bakterizide Konservierungsmittel. Enthalten sind Parabene in: Cremes, Salben, Arzneizubereitungen für Schleimhäute sowie für Anal-, Nasen-, Gehörgangs- sowie Conjunctival-Schleimhäute. Außerdem enthalten zahlreiche Kosmetika wie z. B. Lippenstifte, Lidschatten, Augenbrauenstifte, Enthaarungscremes und Sonnenschutzmittel häufig Parabene (Parahydrobenzoesäureester).

Häufig ist es auch Fischkonserven, Limonaden und Fertigsalaten als Konservierungsstoff zugesetzt und ist in einigen Ländern nicht deklarationspflichtig.

Gruppenallergische Reaktionen sind bei PHB-Estern untereinander sowie mit anderen Parastoffen, Perubalsam und Benzosäure bekannt.

Gruppenreaktionen von Lokalanaesthetika mit Paragruppensubstanzen

Tab 5a zeigt die Zahl der gruppenallergischen Reaktionen auf Parasubstanzen bei Pat. mit Lokalanästhetica-Allergie. Von den im Zeitraum von 1972 - 1977 mit dem Lokalanästheticablock ermittelten 198 Lokalanästhetica-Allergikern reagierten 84 Patienten (42,4 %) auf Paragruppensubstanzen.

Tab. 5b zeigt die Zahl gruppenallergischer Reaktionen zwischen Benzocain/Procain und den 3 vorgenannten Parastoffen PPD, PADP und Parabene. Es zeigt sich, daß 84 % der Benzocainallergiker mit weitem Abstand vor Procain-Allergikern mit 51,3 % gruppenallergische Reaktionen auf Parastoffe entwickelten. Personen, die sowohl auf Procain als auch Benzocain allergisch waren, zeigten in 63,64 % der Fälle gruppenallergische Reaktionen.

In Tab. 5c ist die Gesamtzahl der Lokalanästhetica Allergiker aus der Lokalanästheticareihe sowie aus dem Standardblock im Zeitraum 1972 bis 1977 und deren Mitreaktion auf die 3 Paragruppensubstanzen dargestellt. Von insg. 610 Lokalanästheticareaktionen (412 Standard und 198 Blocktestungen) gingen 383 mit mindest einer Reaktion auf die 3 Parastoffe einher, was einem Prozentsatz von 62,77 % entspricht. Das bedeutet, daß in fast 2/3 der Reaktionen auf Lokalanästhetica eine Paragruppenallergie vorlag.

In Tab 5d ist die Häufigkeit der einzelnen Mitreaktionen auf die 3 Parastoffe bei 610 Lokalanästhetica-Allergikern aufgeführt.

Hinsichtlich der Häufigkeit der Kreuzreaktionen mit p - Aminodiphenylamin konnte eine durchschnittliche Sensibilisierung von 44,8 % ermittelt werden. Eine gleichzeitige Überempfindlichkeit von Lokalanästheticaallergikern

auf Parabene und P-Phenylendiamin konnte nur in wesentlich geringerem Umfang festgestellt werden, wie die Tab. zeigt. Vergleiche mit Untersuchungen in der Lit. liessen z. B. mit den Angaben von Schulz (1962!), der für P-Aminodiphenylamin einen Wert von 37,5 % angab - weitgehende Übereinstimmung erkennen.

In Tab 6 sind die Lokalanästhetika der p Aminobenzoesäure reihe in Beziehung gesetzt zu den positiven Reaktionen auf Parasubstanzen. Dabei zeigt sich, daß Cornecain und Procainallergiker weitaus am häufigsten Kreuzreaktionen mit Paragruppensubstanzen aufwiesen. Cornecain allergiker zeigten in 70 %, Procainallergiker in 68,33 % der Fälle Mitreaktionen auf Paragruppensubstanzen, gefolgt von Panthesin 58,54 %, Pantocain 37,8 % und Gingicain 37,18 %.

Tabelle 5a

Jahr	Anzahl der Lokalanaesthelika Allergiker	positive Reaktionen auf Paragruppensubstanzen	
1972	45	20	44,40 %
1973	33	14	46,20 %
1974	25	16	64,20 %
1975	21	15	71,40 %
1976	29	6	20,60 %
1977	45	13	28,86 %
	198	84	42,42 %

Lokalanaesthetika allergie und Paragruppenallergien PPD, PAPP aufgrund der epikatanen Blocktestung. Lokalanaesthetikablock

Univ. Hautklinik Würzburg 1972 - 1977

Tabelle 5b

Substanzen	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1972 – 1977	%
Benzocain	71	60	43	50	22	20	266	
+ Paragruppen	62	48	37	42	19	16	224	84
Procain	43	18	27	26	10	22	146	
+ Paragruppen	20	14	11	15	7	8	75	51,3
Benzocain + Procain	32	13	9	11	6	6	77	
+ Paragruppen	16	9	7	9	3	5	49	63,64

Benzocain, Procain und Paragruppenallergien
Standardtestergebnisse 412 positive Tests

Univ. Hautklinik Würzburg 1972 - 1977

Tabelle 5c

	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1972-77
Lokalanaesthe - tikaallergiker	159	111	95	97	61	87	610
pos. Reaktionen auf Paragruppens.	102	76	64	72	32	37	383
%	64,05	69,08	67,20	74,16	52,48	42,55	62,77

Gruppenallergie:
Lokalanaesthetika allergiker und Paragruppenreaktionen bei 610 Lokalanaesthetikaallergikern - insgesamt -

412 aus Standardblock

198 aus Lokalanaesthetikablock

Univ. Hautklinik Würzburg 1972 - 1977

Tabelle 5d

Paragruppens.	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1972 – 1977	%
Parabene	12	15	9	6	6	7	55	8,80
p-Phenylendi-amin	10	6	5	5	14	9	49	7,84
p-Aminodiphen amin	67	52	42	57	28	34	280	44,8

Gruppenallergie
Paragruppenreaktionen bei 610 Lokalanaesthetika-allergikern - im Einzelnen.

Univ. Hautklinik Würzburg 1972 - 1977

Tabelle 6

Substanzen	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1972 1977	%
Procain	8	13	9	8	10	12	60	
+								
Paragruppen	5	12	5	6	7	6	41	68,33
Gingicain	24	7	1	2	–	1	35	
+								
Paragruppen	11	–	–	2	–	13	13	37,18
Pantocain	31	22	15	7	17	27	119	
+								
Paragruppen	15	12	8	5	3	2	45	37,8
Cornecain	15	1	1	3	–	–	20	
+								
Paragruppen	8	3	1	2	–	–	14	70
Panthesin	24	18	16	15	14	20	108	
+								
Paragruppen	15	12	12	11	5	8	63	58,54

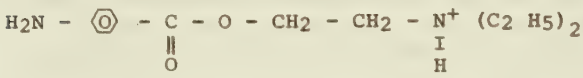
Allergien gegen Lokalanaesthetika der p-Aminobenzoesäurereihe
Paragruppen-Allergien

Univ. Hautklinik Würzburg 1972 - 1977

Struktur der Lokalanaesthetika

Lokalanästhetisch wirksame Stoffe besitzen nach Löfgren eine gemeinsame chemische Struktur: Ein aromatisch lipophiler Rest, eine aliphatische Zwischenkette mit elektronegativem Brückenglied und ein hydrophiler Rest, der meist ein sekundäres oder tertiäres Amin darstellt.

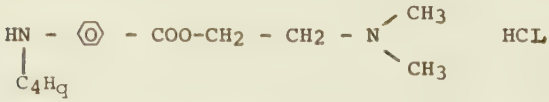
Aromatischer Rest lipophil — Zwischenkette — Amino Gruppe hydrophil



Der besseren Löslichkeit wegen sind die Lokalanästhetika, die meist schwache Basen darstellen, in ihr Hydrochlorid bzw. Phosphat übergeführt. Als Konservierungsmittel ist vielen Lokalanästhetika p-Hydroxybenzoesäuremethylester zugesetzt, was im Zusammenhang mit dieser Untersuchung in bezug auf gruppenallergischen Reaktionen erhebliche Bedeutung hat, wie die hohe Sensibilisierungsrate gegen diese Stoffgruppe zeigte.

Grundsätzlich kann man Lokalanästhetika von ihrer chemischen Struktur her in zwei Gruppen einteilen:

1.) Substanz mit Esterstruktur z.B. Tetracain



2.) Substanzen mit Säureamidstruktur z.B. Butanilicain

Betrachtet man die Anzahl der allergischen Reaktionen auf Lokalanästhetika, so stehen eindeutig Substanzen mit Esterstruktur im Vordergrund - während bei Stoffen mit Säureamidstruktur vergleichsweise deutlich geringer auftraten, wie auch aus der Literatur hervorgeht (Dhuner). So wurde in dieser Untersuchung für Stoffe mit Esterstruktur wie z. B. Tetracain mit 17,37 % und Panthesin mit 15,76 % ein wesentlich höherer Sensivitätsindex ermittelt.

Für Lokalanästhetika mit Säureamidstruktur, z. B. für Baycain mit 4,96 % und Hostacain mit 5,54 % wurden erheblich niedrigere Werte ermittelt.

Procain und seine Analoge werden durch das Enzym Pseudocholinesterase hydrolisiert. Als Spaltprodukte entstehen Diaethylaminoäthanol und Paraaminobenzoesäure, die, wie auch ihre entsprechenden Derivate, eine sehr hohe Sensibilisierungstendenz aufweisen.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Einleitung in die Thematik der Lokalanästhetica-Allergien und unter Hinweis auf die Literaturzusammenstellung (Diss. Mai) wurden die in der Univ. Hautklinik Wzbg. von 1972 - 1977 durch Standard und Blocktestung erfaßten Lokalanästhetica-Allergien zusammengestellt und mit den Ergebnissen vorgenannter Diss. der Jahre 1967 - 1972 verglichen.

Der erste Abschnitt betrifft die Standardtestergebnisse. 1967 - 1971 wurden 402, 1972 - 1977 335 Benzo-/Procainallergiker erfaßt.
Beim Vergleich der Standardtestresultate ergibt sich ein starker Anstieg der Benzocain-von 6,7 auf 9,9 % und ein relativ geringgradiger Anstieg der Procainallergien, der aber bei der Errechnung der Mittelwerte für die Jahre 1967 - 1977 kaum sichtbar wird. Insgesamt steht einer Häufigkeit nachgewiesener Benzocainallergien von 8,43 % eine Häufigkeit von 4,93 % Procainallergien gegenüber. Im Verlauf der graphischen Darstellung der prozentualen Häufigkeit von Benzocain und Procainallergien über die Jahre 1967 bis 1977 zeigt sich eine interessante Bewegung des Kurvenverlaufes für Benzocain mit einem deutlichen Abfall 1971 und einem steilgipfligen Anstieg 1973, während die Endwerte im Jahre 1977 schließlich mit 2 % niedriger lagen als der Ausgangswert, somit der Schluß zu ziehen ist, daß sich nach einem unregelmäßigen Verlauf z. Zt. eine Abnahme der Benzocain allergien abzuzeichnen beginnt, während die Procainallergien nach einem relativ gleichbleibenden Verlauf mit nur geringen Schwankungen von 1967 bis 1977 zur Zeit einen leichten Anstieg zeigen.

Was die Kreuzallergie Benzocain/Procain betrifft läßt sich folgende Aussage machen. Von 335 Pat. mit der im

Standardtest erfassten Benzocain/Procainallergie zeigten 77 kombinierte Reaktionen auf Procain und Benzocain, d.h. in 77/284 Fällen (27,1%)bestand eine Benzocain/Procain-Gruppenallergie.

198 Pat. mit nachgewiesener Lokalanästhetica-Allergie wurden durch Lokalanästheticablocktestung erfasst. Vergleichsweise fiel für den Zeitabschnitt von 1972 - 1977 ein Anstieg der Pantocain, Panthesin und Xylonestallergien und ein Rückgang der Xylocainallergien auf, bei gleichbleibenden Ergebnissen für Scandicain. Neu registriert wurden 1976 ein Fall, 1977 9 Fälle von Ultracanallergien.

Neben gruppenallergischen Reaktionen zwischen den p Aminobenzoesderivaten wie Pantocain und Panthesin in 40 Fällen bzw. Pantocain und Procain in 24 Fällen liessen sich auch Kreuzallergien zwischen p-Aminobenzoesäure-Derivaten und Aniliden feststellen wie Pantocain und Xylocain in 12 Fällen, Baycain und Pantocain in 19 Fällen, Baycain und Procain in 7 Fällen, Hostacain und Pantocain in 17 Fällen sowie Hostacain und Procain in 6 Fällen.

Auch die Anilide untereinander wiesen Kreuzallergien auf z. B. Baycain und Hostacain in 12 Fällen, Hostacain und Scandicain in 11 Fällen. Von 198 Pat. mit Lokalanästhetica-Allergie, die sich aus der Blocktestung ergab, fand sich in 42 % mindestens eine Reaktion auf einen der Parastoffe und bei Auswertung des gesamten Testmaterials liessen sich in 383 von 610 nachgewiesenen Fällen von Lokalanästhetica-Allergien eine Reaktion auf einen Parastoff feststellen, was einem Prozentsatz von 62,7 % entspricht d.h., daß bei 2/3 der erfassten Lokalanästhetica-Allergien eine Paragruppenallergie vorlag.

Literaturverzeichnis

Aldrete, I.A., Johnson, D.A.: Allergie gegen Lokalanaesthetika
J. Amer med. Ass. 207, 356 (1969)

Dhuner, K.G.: Anaesthetics and Frequency of General Side-Reactions
After Regional Anaesthesia with Mepivacaine.

Dübi B., Wortmann F., Wüthrich B., Spengler N., Schroeder A., Adlivankine W., Eggede P., Hoigne R.: Unerwünschte Reaktionen auf die örtliche Anwendung von Lokalanaesthetika, Antibiotika und Vasokonstriktoren im Bereich der Mundhöhle
Schweiz. Mschr. Zahnheilkunde 83, 543 (1973)

Fischer A.A., Pelzig A., Kanof N.B.: The persistance of allergic eczematous sensivity and crossensivity pattern to paraphenylenediamine.
J. invest. Dermat 30, 9 (1958)

Flandin CH., Rabeau H. Ukrainczyk: Intoleraces à artains anaesthésiques synthetiques et à l arsiline Reactions de groupe Zbl Haut u. Geschl.-Kr. 56,51 (1937)

Flandin CH., Rabeau H., Ukrainczyk: A propos de l`intolerance aux substances anaesthésiques
Zbi-Haut - u. Geschl. Kr. 58(1938)

Goodman, M.H.: Cutaneous hypersensivity to the procaine anaesthetics
Correlation of hypersensivity with chemical structure
J. invest. Dermat. 2, 53 (1939) nach Zbi Haut- u. Geschl. Kr.58

Gronemeyer W.: Arzneimittel als Antigene
Allergie, K. Hansen, 3. Aufl.S.350 (1957) Thieme Verlag. Stgt.

Heubner, W. u. Meier, R: 32 Studien über Methämoglobinbildung IV, Mitt; Arch. exp. Path. Pharmahol 100, 137, (1923)

Heubner, W.u. Rhode, H: 30 Studien über Methämoglobinbildung. II. Mitt; Arch. exp.Path. Pharmahol 100, 117 (1923)

Klaschka F.: Allergische Kontaktdermatitis durch p-Hydroxybenzoesäureester. Z. Haut- und Geschl.Kr. 37, 312 (1964)

Klaschka F.: Tierexperimentelle Studien zum Kontaktekzem.III. Sensibilisierung von Meerschweinchen mit p-Hydroxybenzoesäureestern. Epikutantestung mit einem p-Hydroxybenzoesäureester-Stoffwechselprodukt bei Paragr. Kontaktekzematikern. Arch. klin. expr. Derm. 225, 384 (1966)

Mai Hj.: Sensibilisierung durch Lokalanaestetika (1974)

Mayer R.L.: die Überempfindlichkeit gegenüber Körpern von Chinonstruktur (1928)

Meneghini C.L., Rantuccio F., Lomuto M.,: Zusätze, Vehikel und Wirkstoffe in Lokaltherapeutica als Ursache von allergischer Kontaktdermatitis
Univ.-Clin. Dermat Bari Dermatologica (Basel) 143, 137-147 (1971)

Rajka G.: On hypersensivity to the "paragroup"
Acta Allergologica 5, 11 (1952) nach A.J.B. Fernström Aeta derm.-venerol 40, 175 (1960)

Schnyder K.W., Spier. H.W.: Zur Diagnostik allergischer Dermatosen
Allergie u. Asthma 3, 88 (1957)

Schulz K.H.: Allergien gegenüber aromatischen Amino u. Nitroverbindungen.
Berufsdermatosen 10, 69 (1962)

Sulzberger M.B. Dermatologic Allergy.
Springfield III., Thomas (1940)

Thiess A.: Novocaindermatitis nach Lokalanaesthesie
Haut u. Gesch. Kr. 16, 136 (1954)

Weisenberg G.: Beitrag zur Überempfindlichkeit auf Sulfonamide u. verwandte Stoffe
Dtsch. Med. Wschr. (1954), Beilage 6-8

Wellhöner: Pharmakologie u. Toxikologie 1975

Für die Übernahme des Referates bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Röckl und für die Übernahme des Korreferates bei Frau Prof. Dr. med. E. Müller.

Die Arbeit geht auf einen Vorschlag von Frau Dr. med. I. Pevny zurück. Für ihre intensive Betreuung, stete Hilfsbereitschaft und ihr großes Engagement darf ich mich an dieser Stelle recht herzlich bedanken.

Lebenslauf

Thomas Alexander von Hayn
geb. am 19.10.1949 in Butzbach / Hessen
als Sohn von Ernst von Hayn, geb. 8.1.07, gest. 25.8.78
und dessen Ehefrau Elfriede von Hayn, geb. Reitze
geb. 2.10.1910

1956 - 60 Stadtschule Butzbach
1960 - 69 Weidig - Gymnasium Butzbach
Juni 1969 Zeugnis der Reife
1969 - 71 Lehrzeit als Apothekerpraktikant in Amts.-
Apo. Usingen / Ts.
26.10.71 pharm. Vorprüfung
1971 - Okt. 1972 Apothekerassistent in Amts-Apo. Usingen
Okt. 1972 - April 1973 Chemiestudium TH Karlsruhe
April 1973 - Juli 1978 Medizinstudium an Universität Würzbg.
Okt. 78 - Sept. 79 Praktisches Jahr
Wahlfach: Dermato - Venerologie Univ. Hautklinik
Würzburg
Pflichtfächer: Chirurgie und Innere Medizin
LKH Coburg

20.4.79 Eheschließung mit Frl. Maria Weber
7.11.79 3. Teil der ärztlichen Prüfung
seit 1.1.80 Assistenzarzt in der Chirurg. Abtlg. des Kreis-
krankenhauses Kronach

Thomas von Hayn

Thomas von Hayn

Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a